

氏名	西川 芳之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 2896 号
学位授与の日付	平成7年 6月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Ca <sup>2+</sup> influx initiates death of hepatocytes injured by activation of complement (補体活性化による肝細胞死におけるカルシウムイオンの細胞内流入の重要性に関する検討)
論文審査委員	教授 太田 善介    教授 中山 睿一    教授 難波 正義

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

細胞内Ca<sup>2+</sup>の肝細胞死における役割を明らかにするために、ラット肝細胞膜に対するモノクローナル抗体を初代培養ラット肝細胞に加え、補体活性化による肝細胞膜障害を起こした。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の変化は、細胞内Ca<sup>2+</sup>の蛍光指示薬であるfura2 と fluo3 を用いて測定した。死細胞のDNAを染色するpropidium iodideの蛍光強度の変化は % dead cell と良い相関を示したため、viability の指標として用いた。モノクローナル抗体の添加により、細胞外からのCa<sup>2+</sup>流入による細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加が認められ、引き続いて細胞死が起こった。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加と細胞死は共に、細胞内Ca<sup>2+</sup>キレーターであるBAPTA-AMを用い細胞内Ca<sup>2+</sup>をキレートするか、または培養液をCa<sup>2+</sup>-free とし細胞外Ca<sup>2+</sup>を除去することにより阻止された。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加は、補体活性化による肝細胞障害において、細胞死に至る mechanism の中で、大きな役割を果たしていることが示された。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は細胞内Ca<sup>2+</sup>の肝細胞死における役割を明らかにするために、ラット肝細胞膜に対するモノクローナル抗体を初代培養ラット肝細胞に加え、補体活性化による肝細胞膜障害を起こしたものである。モノクローナル抗体の添加により、細胞外からのCa<sup>2+</sup>流入による細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加が認められ、引き続いて細胞死が起こった。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加と細胞死は共に、細胞内Ca<sup>2+</sup>キレーターであるBAPTA-AMを用い細胞内Ca<sup>2+</sup>をキレートするか、または培養液をCa<sup>2+</sup>-freeとし細胞外Ca<sup>2+</sup>を除去することにより阻止された。細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加は、補体活性化による肝細胞障害において、細胞死に至る mechanism の中で、大きな役割を果たしていることを示した。これは有意義な業績であり、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。